Lane Medical Library

Die fixen Antipyrinexantheme.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 29. JULI 1898

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Carl Kurtz

aus Berlin.

OPPONENTEN:

Hr. Dd. Heinz Addicks.
- cand. med. Albert Voigt.
- cand. med. Wilhelm Boeckler.

Berlin.

Druck von E. Ebering.

Mohrenstrasse 59.

Meinen lieben Eltern.

Das Antipyrin wurde 1884 von Ludwig Knorr dargestellt und von Filehne in den Arzneischatz eingeführt und hat sich seitdem unter den fieberwidrigen Mitteln den ersten Rang erworben. Allerdings sind mit der Zeit die Indikationen zum Gebrauch des Antipyrins und die Höhe seiner Dosen eingeschränkt worden. Ein wenn auch nur untergeordneter Grund hierfür ist das Vorkommen von Nebenwirkungen. Das Antipyrin ist nämlich äusserst reaktionsfähig: es darf mit einigen 40 Arzneimitteln, ausserdem mit ganzen Gruppen derselben, nämlich allen den Extrakten, Dekokten oder Infusen, die gerbstoffhaltig sind, nicht gleichzeitig verordnet werden, da es mit ihnen Verbindungen eingeht. In der ersten Zeit nach 1884 wurden, wie so häufig bei neuen Mitteln, keine Nebenwirkungen beobachtet. Erst später stellte es sich heraus, dass Antipyrin toxisch wirken kann; es erzeugt im Digestionsapparat Magenschmerzen, Erbrechen, im Cirkulationsapparat Herzklopfen, Arythmie, Cyanose, im Nervensystem Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle. Bei Antipyrinessern sind sogar schon tötliche Vergiftungen vorgekommen. Die ungefährlichsten Nebenwirkungen unseres Medikaments sind die Hautausschläge. Lewin giebt in seinen „Betrachtungen über Arzneiausschläge“ an, dass von 402 Arzneimitteln 204 = 50,7 % (ohne Berücksichtigung der reinen Aetzmittel) Veränderungen der Haut erzeugen, und zwar nach innerlicher Verabreichung 109 = 27,1 %. Die ersten Mitteilungen über Antipyrinexantheme stammen aus den Kliniken von Eichhorst in Zürich und von Biermer in Breslau und wurden hier von Alexander(1), dort von Ernst(2) veröffentlicht. Die Ausschläge können neben

schwereren Vergiftungserscheinungen auftreten. Gewöhnlich aber brechen sie ohne solche aus. In den meisten Fällen hat trotz der Nebenwirkungen das Medikament den gewünschten Erfolg.

Die Hautausschläge treten in zwei Formen auf:

1. als mehr diffuse,
2. als lokalisierte Exantheme.

Bevor ich auf die letzteren, mein eigentliches Thema, eingehe, will ich kurz ein Bild der ersteren entwerfen.

Die diffusen Exantheme kommen sowohl nach interner als nach subkutaner und rektaler Applikation vor. Geschlecht und Lebensalter haben keinen Einfluss auf das Auftreten der Exantheme. Nach Sara Welt(3) wurden in der medizinischen Klinik zu Zürich innerhalb von 10 Monaten 122 Personen mit Antipyrin behandelt; 13 mal trat ein Ausschlag auf, und zwar 6 mal bei Männern, 7 mal bei Frauen. Bemerkenswert ist, dass 12 von den Kranken an Typhus abd. litten; wir werden darauf noch zurückkommen. Nach dieser Statistik erschien der Ausschlag selten innerhalb der ersten 12 Stunden, meist erst nach längerem Gebrauch des Mittels. Allein das Antipyrin kann eine ungemein schnelle Wirkung ausüben; es gehört zu den am allerleichtesten resorbierbaren Substanzen. Brasch(4) und Möller(5) beobachteten an sich selbst Exantheme nach Antipyrin. Beide hatten 10 Min. nach der Einnahme die ersten Empfindungen. Young(6) sah auf 0,4 g nach 30 Min., Hahn(7) auf 2 g nach 1 $^1/_4$ Stunden die erste Eruption folgen. Der Ausschlag entsteht nach geringen ebenso leicht wie nach grossen Dosen.

Der Form nach sind die Antipyrinexantheme meistenteils Erytheme. Diese haben, während das Chininexanthem dem Scharlach, das Jodexanthem der Acne vulg. zu gleichen pflegt, in ausgesprochenen Fällen mit Masern grosse Aehnlichkeit. Erhöht wird letztere noch dadurch, dass fast stets das Gesicht befallen wird, und dass die Abschuppung, wenn sie erfolgt, kleienförmig ist. Die Efflorescenzen sind leicht erhaben und jucken häufig. In ihrem Centrum ent-

stehen bisweilen kleine Bläschen. Spitz(8) teilt einen Fall mit, wo ein ursprünglich masernartiger Ausschlag in einen scharlachartigen überging, und unter grossblättriger Desquamation Heilung eintrat.

Seltener tritt ein scharlachähnliches Erythem auf. Hier geschieht die Heilung gewöhnlich wie beim Scharlach unter grossblättriger Abschuppung. Ein derartiges Exanthem hat Scheel(9) beschrieben; es interessiert uns besonders, weil es durch Migränin hervorgerufen wurde. Eine 50j. Frau nahm am 19. Aug. 1897 Nachm. 4 Uhr wegen Kopfschm. 0,55 g Migränin. Diese Dosis enthält 0,47 g Antipyrin; denn Migränin besteht aus 85 T. Antipyrin, 6 T. Citronensäure und 9 T. Coffein. 1 St. später bemerkte Pat. starke Schwellung und Rötung der Oberlippe. Abends 8 Uhr: Schmerzen in den Augen und Thränen derselben. 9 Uhr: Schüttelfrost. 10 Uhr: Ohnmachtsanfälle, Erbrechen, Durchfälle. Am Morgen des 20. Aug. trat ein heftig juckendes scharlachähnliches Exanthem über Gesicht, Hals, Unterarme, Hände, Oberschenkel verbreitet auf. Das Gesicht war stark geschwollen, besonders die Lippen und Augenlider. Die Umgebungen des Afters und der Vaginalöffnung juckten und brannten intensiv. Temp. 38,7°. Am Abend war das Exanthem über den ganzen Körper verbreitet. Temp. 39,2°. In der Nacht verordnete der Arzt ein Schlafpulver mit 0,3 g Antipyrin. 21. Aug.: An Lippen, Kinn und vorderer Halsseite ausgedehnte Blasenbildung. Danach gingen die Symptome etwas zurück. 25. Aug.: Abends erhielt Pat. wieder ein Schlafpulver mit 0,3 g Antipyrin. Alle Erscheinungen steigerten sich beängstigend. 8. Sept.: Starke Abschuppung. An der unteren Extremität liessen sich grosse Fetzen abziehen. — Wir ersehen also aus diesem Fall, dass wie bei dem morbilliformen so auch bei dem scarlatinösen Erythem sich Bläschen entwickeln können; ein Gleiches kommt ja bei den als Morbilli vesiculosi und Scarlatina miliaris bezeichneten Formen von Masern und Scharlach vor. Ferner lehrt der Fall, dass nach geringen Dosen starke Vergiftungserscheinungen möglich sind.

Die zweite Hauptform der Antipyrinexantheme wird durch die der Urticaria ähnlichen Efflorescenzen repräsentiert. Doch dauern diese Ausschläge im Gegensatz zur Urticaria auffallend lange an. Selten bestehen sie nur wenige Minuten, meist einen halben, einen oder mehrere Tage; ja sie können mehrere Wochen lang andauern (10). Martino (11) teilt einen Fall mit, in dem die Eruption den gewöhnlichen Formen der Urticaria ex ingestis an die Seite zu stellen war, da nur die Verabreichung per os, nicht die hypodermatische Applikation von Antipyrin die Anfälle hervorrief.

Oefters ist eine Purpura nach Antipyringebrauch beobachtet worden. Sara Welt (s. o.) zählt unter 13 Fällen von Exanthemen 3 hämorrhagische.

Zuweilen ist der Ausschlag bullös. Petrini (12) beschreibt einen Fall von pemphigusartigem Exanthem, das sich nach wenigen Gramm Antipyrin über den ganzen Körper verbreitete.

Den Exanthemen homolog können Oedeme an verschiedenen Hautstellen und Schleimhautkatarrhe nach Antipyringebrauch sich entwickeln. In einem Brief erzählt Dr. Adolf Lutz (13) aus Brasilien einen Fall von sehr akuter Schwellung beider Wangen nach Antipyrin, ferner einen Fall, wo schon kleine Dosen bei einer Halbweissen unfehlbar Oedem der Augenlider bewirkten.

„Das einzelne (Arznei-)Exanthem zeigt oft verschiedenartige Formen, indem vielfach Erythemflecken, Quaddeln und selbst Blutungen gleichzeitig bei demselben Individuum auftreten. Diese Polymorphie der Exantheme ist es gerade, welche in diagnostischer Hinsicht zuerst auf die Vermutung eines Arzneiexanthems hinlenken muss.“ An diese Worte Lessers (14) schliesst sich an, was Lewin (15) sagt: „Man hat es als „absolut konstant“ bezeichnet, dass die Arzneiausschläge sich bei dem wiederholten Gebrauch des gleichen Mittels bei einem und demselben Individuum stets in der gleichen Form wiederholen. Dies ist „absolut“ unrichtig. “Was hier von der Form gesagt ist, gilt nicht für die Lokalisation. Man hat häufig genug nicht darauf geachtet, ob Antipyrin-

exantheme, die sich bei einem Patienten wiederholten, nicht vielleicht stets an denselben Stellen erschienen. Andrerseits hat man meist das Medicament, sobald es Nebenerscheinungen hervorrief, ausgesetzt. Vielfach sind auch ungleiche Dosen hintereinander gegeben worden oder mag sich die Empfänglichkeit des Patienten für Antipyrin während der Behandlung geändert haben, so dass die Ausbreitung der Eruptionen wechselte. Es ist nicht möglich, dem obigen Satz d e n gegenüberzustellen, dass die Antipyrinausschläge sich beim wiederholten Gebrauch des Mittels bei einem Individuum stets gleich lokalisieren. Nun sind uns aber eine Anzahl Fälle überliefert, in welchen die Eruptionen mit fast photographischer Treue stets dieselben Stellen betrafen. Wir betrachten diese Fälle mit konstanter Lokalisation als eine Unterart der Antipyrinexantheme und acceptieren für sie die von den französischen Autoren glücklich gewählte Bezeichnung: Eruptions fixes par l'antipyrine, fixe Antipyrinexantheme. An die Spitze ihrer Besprechung stelle ich den von Herrn Prof. Lesser mir gütigst überlassenen Fall:

D . . ., 43 J.

2. 1. 97. Auf dem r. Handrücken ein linsengrosser, livider perlmutterglänzender Fleck; am l. Zeigefinger eine umschriebene livide Stelle, ähnlich einer kleinen Frostbeule; um den After eine Anzahl dunkel pigmentierter Stellen; Haemorrhoidenknoten; am l. Oberschenkel vier linsen- bis zehnpfennigstückgrosse pigmentierte Stellen. Es wurde an Lichen ruber, auch an Lues gedacht (Im Mai 1896 Geschwür am Penis nach einem Coitus).

16. 2. 97. Seit gestern neuer Ausbruch. R. auf dem Handrücken ein fünfpfennigstückgrosser runder erhabener Herd, in der Mitte bläulichrot, am Rande lebhaft rot (wie Erythema exsudativum multiforme); ein ganz gleicher Herd auf der Streckseite des l. Zeigefingers. Beide Flecken entsprechen genau den schon früher vorhandenen. Die Stellen um den After sind am Rande leicht erhaben und hyperämisch,

in der Mitte braun. Die Hämorrhoidalknoten sind geschwollen, gerötet und empfindlich. Die pigmentierten Stellen am l. Oberschenkel zeigen einen leicht hyperämischen Rand. Auf der glans penis scharf begrenzte Erythemflecke, r. die ganze äussere Partie der Eichel einnehmend und auf die Haut des Penis übergehend, l. in kleinen von einander getrennten Herden; die Umgebung der Harnröhrenmündung ist gerötet. An den genannten Stellen des Penis empfindet Pat. Brennen und Jucken. — Diese Eruptionen sind mehrfach aufgetreten, und zwar stets an denselben Stellen. Gestern, wie auch schon früher öfters, hat Pat. Migränin genommen. Er kann sich nicht besinnen, ob die früheren Eruptionen im Zusammenhang damit entstanden waren.

2. 3. 97. Auf Wunsch des Herrn Prof. Lesser nahm Pat. vorgestern ein Migränin-Pulver. 10 Min. darauf Jucken in der Haut des Penis. Gestern früh alle früher befallen gewesenen Stellen gerötet und erhaben. Die Eruption beschränkte sich auf diese Stellen. Auch die Hämorrhoidalknoten waren wieder stärker geschwollen. Heute ist die Rötung fast überall verschwunden; nur die Herde am After und Penis erscheinen noch etwas gerötet.

31. 3. 97. Gestern Abend um $7\frac{1}{2}$ Uhr 1 g Antipyrin. Bald darauf Gefühl von Brennen an der Eichel, auch in der Umgebung der Harnröhrenmündung. Am selben Abend noch Rötung und Schwellung aller vorher befallenen Stellen.

Die Diagnose „Arzneiexanthem“ wurde hier also durch das Experiment sichergestellt, und so der Verdacht einer anderen Erkrankung beseitigt. Viermal lokalisierte der Ausschlag sich an den gleichen Stellen, nur dass beim ersten Mal die glans penis nicht afficiert wurde. Da Antipyrin genau dieselben Erscheinungen wie Migränin hervorrief, so ist bewiesen, dass dass Antipyrin allein die Erscheinungen hervorrief. Ausserdem ist weder vom Coffein noch von der Citronensäure eine Einwirkung auf die Haut bekannt, abgesehen davon, dass nach Coffein in vereinzelten Fällen Pruritus vulvae et ani eintritt. Bemerkenswert ist,

dass die Efflorescenzen ausser denen an der Eichel vollständig den Charakter des Erythema exsudativum multiforme besassen. Letzterem ist ja auch die Lokalisation an Handrücken und Fingern eigentümlich. Den Fällen von Brasch und Möller (s. o.) ist dieser insofern an die Seite zu stellen, als hier gleichfalls die ersten Symptome des einen Anfalls in 10 Min. sich einstellten.

Im Anschluss hieran will ich aus der sehr reichhaltigen Litteratur über diesen Gegenstand eine Anzahl markanter Fälle referieren; an der Hand unserer und der von anderen gemachten Beobachtungen lässt sich dann das Krankheitsbild der fixen Antipyrinexantheme praecisieren. Am lehrreichsten sind die Fälle mit nur einem Herd. Von ihnen will ich ausgehen und weiterhin zu den ausgebreiteteren übergehen.

I. Garcia Diaz (16). Eine Frau nahm gegen Hemikranie 0,2 g Antipyrin pro dosi. Jedesmal trat 30—40 Min. nach dem Einnehmen ein juckendes Erythem auf, und zwar nur am Rücken der rechten Hand. Aehnliche Erytheme hat Verf. öfters beobachtet.

II. Benzler (17). Verf. verordnete mehrmals einer Person wegen rheumatischer Beschwerden 1 g Antipyrin. Constant trat am distalen Ende der rechten Tabatière ein umschriebener roter Fleck, sich als Erythema exsudativum charakterisierend, auf, mit einem Durchmesser von etwa 1,4 cm.

In den beiden, fast analogen, Fällen war das Allgemeinbefinden nicht gestört.

III. Bollin (18). Jedesmal nach 0,5 g Antipyrin traten bei einem Patienten an den Händen etwa fünffrancstückgrosse, leicht über das Hautniveau erhabene, gleichmässig rote und heftig juckende Scheiben von runder oder ovaler Form auf, ausserdem ein kleiner gerötcter Fleck an der r. Mittelzehe. Diese Stellen wurden bei jedem neuen Anfall etwas grösser; ihre Färbung wurde immer dunkler rot und persistierender. Im ganzen erfolgten 10 Schübe. Bei den letzten verwandelten sich einige wenige der Herde in Blasen, die sich mit einer hellen Flüssigkeit füllten. 8 Tage nach Beginn der Eruption desquamierte das Epithel in grossen Fetzen.

IV. Dubrenilh (19). Bei einer 35 j. Patientin trat anhc Antipyrin mehrmals ein rundliches, scharf begrenztes, blassrosarotes, erhabenes plaque von ca. 1,5 cm Durchmesser an der l. Wange auf. Während eines der letzten Anfälle gesellte sich eine ähnliche Eruption auf der Stirn hinzu. Das plaque auf der Wange verschwand gewöhnlich innerhalb zweier Tage und liess eine geringe bräunliche Pigmentation zurück.

V. Du Castel (20). Nach Antipyringaben kehrte jedesmal an denselben Stellen, nämlich der glans penis und dem l. o. Augenlid ein Erythem wieder, ohne Pigmentierung zu hinterlassen.

VI. Freudenberg (21). Pat. bekam nach 0,5 g Antipyrin starkes Jucken und ödematöse Schwellung am Präputium und Scrotum. An letzterem entstand eine Quaddel. Leichte Schwellung und Rötung der Unterlippe. Dasselbe Bild wiederholte sich, als Pat. experimenti causa nochmals dieselbe Dosis nahm. Die Anschwellungen entstanden wenige Stunden nach dem Einnehmen.

VII. Coulon et Verny (22). Ein junger Mann wurde nach 1 g Antipyrin von grossen, roten, juckenden Flecken an Mundschleimhaut, Gaumen, Penis befallen. Aus diesen Flecken bildeten sich nach 3 Tagen Blasen, welche abheilten und pigmentierte Stellen hinterliessen. 14 Tage später nahm Pat. wieder Antipyrin; bald darauf entstanden dieselben Erscheinungen, nur in heftigerem Masse, verbunden mit starker Conjunctivitis. In diesem zweiten Fall war die Heilung erst nach 11 Tagen beendet.

VIII. Steinhardt (23). Verf. bekam im Januar 1888 am r. Zungenrand ein aphthöses Geschwür von Pfennigstückgrösse, welches nach 14 Tagen abheilte und sich genau in der gleichen Weise im Februar wiederholte. Im April wurde die Aetiologie klar, als wegen Migräne wieder 1 g Antipyrin genommen wurde. Fast momentan schwoll die Unterlippe ödematös; 2 Stunden später erschien genau an jener Stelle, in derselben Dimension ein gleicher Herd. Auch an der Unterlippe und Wangenschleimhaut bildeten sich mehrere Aphthen. Nach 14 Tagen war alles abgeheilt. — 1890 wiederholten sich nach Antipyrin-Gebrauch sämtliche geschilderte Symptome in völlig gleicher Weise. Ausserdem stellte sich noch unerträgliches Jucken an den Genitalien ein, welches infolge Kratzens zu Dermatitis und schwer heilenden Geschwüren führte. — 1894 erneuerten

sich nach Antipyrin die Erscheinungen von 1890 in allen Punkten.

IX. Möller (24). 1892 nahm Verf. eines Abends 1 g Antipyrin. Am nächsten Morgen bemerkte er Anschwellungen der Fingergelenke und an diesen wie an den Handrücken Erytheme. Auch an der Haut des Penis und des Scrotum, sowie an der glans penis entwickelten sich scharf umschriebene Erytheme. Das Exanthem verschwand am 3.—4. Tage. Darauf traten beim nochmaligen Gebrauch des Mittels dieselben Hautveränderungen mit vollständig übereinstimmender Lokalisation auf. Beidemal bewirkte eine faltige Blase in der corona glandis Geschwüre ohne Narbenbildung. Eigentümlich ist, dass in beiden Fällen alle Schleimhäute der Orificien (Lippen, Nasenöffnung, Conjunctiva, Gehörgang) gerötet, geschwollen und etwas schmerzhaft waren. Ferner ist bemerkenswert, dass Verf. vordem öfters Antipyrin gegen Kopfschmerz ohne Nebenwirkung gebraucht hatte. — 1895 liess sich Verf. während einer Seereise Nachts verleiten, 0,5 g Antipyrin zu nehmen. Nach $^1/_2$ Stunde empfand er an verschiedenen Körperstellen Stiche, als ob mit feinen Nadeln die Haut von innen heraus gestochen würde. Nach $2^1/_2$ Stunden brachen Erytheme auf dem Rücken der r. Hand, des Daumens derselben Hand und aller Finger der l. Hand aus. Als er die gerötеten und gespannten Stellen rieb, bildeten sich Gruppen herpetiformer Bläschen. Am folgenden Tage entstanden Erytheme an der glans penis, der unteren Seite des Penis und der Scrotalhaut. Hier steigerte sich die Affektion; die Oberhaut wurde durch Exsudation abgehoben und excoriiert; stellenweise trat Eiterung ein. Die Heilung erfolgte unter Behandlung mit Jodoform in 10—12 Tagen.

Aus den beiden letzten Fällen ersehen wir, dass selbst nach Jahren, sobald Antipyrin genommen wird, die alten Herde wieder auftreten — ein wichtiges Zeichen für die lokalen Enstehungsbedingungen derartiger Ausschläge.

X. Brasch (25). Nachdem Verf. wiederholt Antipyrin als Antineuralgicum mit gutem Erfolge ohne Nebenwirkungen gebraucht hatte, traten solche vom August 1892 bis zum April 1893 vier mal auf. Beim ersten Mal juckte, prickelte und schwoll die Oberlippe; in wenigen Stunden bildete sich auf ihr eine bohnengrosse, mit wässriger Flüssigkeit gefüllte Blase aus. Die nächste Eruption war heftiger.

Auch die Unterlippe wurde befallen, und an der Zunge entstanden weisse, submiliare Fleckchen. Tags darauf begannen nach einem heissen Vollbade einzelne Stellen der Eichel zu jucken. An diesen bildeten sich langsam Schwellung und umschriebene Rötung, sodann flache Schorfe und Rhagaden aus. Im Beginn bestand eine kurzdauernde Schwellung der linken Augenlider. Das Allgemeinbefinden war nicht unerheblich gestört. Die folgenden Anfälle zeigten nur graduelle Unterschiede.

Sowohl Brasch wie Möller hatten früher an sich keine Nebenwirkungen des Medicaments beobachtet. Seitdem aber einmal das Exanthem aufgetreten war, kehrte es fortan nach jedem Antipyrin-Gebrauch regelmässig wieder.

XI. Short (26). Nachfolgender Symptomcomplex ist drei verschiedene Male in gleicher Weise bei einem Arzte aufgetreten, jedesmal wenn er 0,3 g Antipyrin genommen hatte: Nach 2 Stunden Rötung des Gesichts, nach 4 Stunden starke Rötung und Schwellung der Nase und der Lippen. Nach 12 Stunden auf Nase, Lippen und Mundschleimhaut eine Eruption von Bläschen, die teilweise exulcerierten. Schwellung und Rötung der Hände, Jucken an der Haut des Penis, Scrotums und um den Anus. Muskelsteifigkeit und Schmerzen bei der Defäcation. Temperatur normal. Unter Desquamation der befallenen Hautpartieen Heilung in einer Woche.

Der Arzt hatte, wie Short angiebt, früher oft Antipyrin in Lösung ohne jede Nebenwirkung genommen und jetzt zum ersten Mal in Pulverform. Es ist kaum anzunehmen, dass darauf das Auftreten des Exanthems beruht. Möller benutzte das Medicament stets als Pulver.

XII. Veiel (27). Einem 33j. Kaufmann verordnete ein Arzt wegen heftiger Kopfschmerzen eine Medicin. Bald darauf heftiges Jucken der Handteller, Fusssohlen, Lippen und der glans penis. Die Lippen wurden ödematös. Auf ihnen Blasen bis zu Bohnengrösse, ferner 2 Blasen am harten Gaumen und Blasen zwischen den Zehen. An Fusssohlen und Handtellern intensiv gerötete, grössere und kleinere, scharf begrenzte Flecken. Das Jucken dauerte 3—4 Tage an, die Blasen trockneten an den Lippen in 4—5, an den Zehen in ca. 8 Tagen ein. Die Flecken der Handteller, Fusssohlen und der Eichel schuppten nach ca.

10 Tagen in grossen Fetzen ab und waren nach 3 Wochen verschwunden. In den ersten Tagen der Erkrankung fühlte sich Patient matt. — 4 Wochen später bekam er wegen Influenza Antipyrin und völlig die gleichen Erscheinungen. Ferner trat genau derselbe Ausschlag aus gleichem Grunde Mitte Februar und nochmals Mitte März auf. — Am 24. Mai 1½ Uhr mittags wegen rheumatischer Kniegelenksentzündung 1 g Antipyrin. Nach 2 Stunden begann sich ein Exanthem genau wie oben zu entwickeln. Die Knie- und gleichzeitigen Kopfschmerzen schwanden. — Am 4. Juni 8 Uhr morgens 1 g und 9 Uhr noch 0,5 g Antipyrin. 9¼ Uhr: heftiges Jucken und Brennen am After. 9½ Uhr: starkes Prickeln in den Lippen. 10 Uhr: Brennen in Händen und Füssen. 11 Uhr: Lippen intensiv gerötet und geschwollen; am harten Gaumen eine umschriebene, markstückgrosse Rötung; die alten Herde sind gerötet, infiltriert und jucken; neue rote Flecke auf Hohlhand und Handrücken. 5 Uhr Nachm.: über der l. Augenbraue ein roter, runder Fleck, nicht erhaben, von 2 cm Durchmesser; an der l. Unterkinngegend eine handtellergrosse Erythemstelle. 7 Uhr: das ganze Gesicht scharlachrot, die Augen thränen; die übrigen Erscheinungen unverändert; Pat. fühlt sich sehr krank; Temp. 39,2°. – Am 5. Juni 8 Uhr morgens: Temp. 37,6°; Scharlachröte im Gesicht verschwunden; Lippen noch geschwollen; am harten Gaumen Blasen von Erbsengrösse. Letztere wurden welk und waren nach 6 Tagen ganz verschwunden. Die Lippen schwollen in 3 Tagen ab und schälten sich langsam. Die Flecke an Händen, Füssen und Eichel schwanden erst im Verlauf von 3 Wochen. Das Allgemeinbefinden besserte sich rasch.

Von besonderem Interesse ist die hochgradige Temperatursteigerung. Die fieberwidrige Wirkung des Antipyrins ist also nicht sicher; das Resultat kann dem erwünschten gerade entgegengesetzt sein, freilich nur bei Bestehen einer im Ganzen doch seltenen Idiosyncrasie.

XIII. Hahn (28). Ein 24j. Bierhändler nahm am 30. Oktober wegen Katzenjammers Antipyrin. Bald darauf wurde ihm schwindlig. Brennen im Gesicht und an den Händen, Schmerz beim Schlucken. — 2. November: Temp. 38,1°. Hände, Vorderarme und Nacken zeigen dunkelblaurote Flecke, beide Handrücken und Unterschenkel und der r. Oberschenkel bis markstückgrosse Blasen. Das Scrotum verwandelt sich in eine glänzend rote, mit Borken und

Eiter bedeckte Fläche, Balanitis. Am phimotischen Präputium geplatzte Blasen. Am 13. November war Patient geheilt. — Danach wurden ihm nochmals in dem Morgenkaffee 2 g Antipyrin verabreicht. Pat. sagt, es komme ihm vor, als habe er wieder Antipyrin genommen. Nach 4 Stunden Schüttelfrost, nach 48 Stunden Exanthem an allen oben erwähnten Stellen. Beim Abblassen teils fetzen-, teils kleienförmige Abschuppung.

Auch hier sind die Allgemeinsymptome, Schwindel und Schüttelfrost, bemerkenswert.

XIV. Blomfield and Oxon (29): Ein Phthisiker erhielt 11 Tage lang dreimal tgl. 0,45 g Antipyrin, dann 3 Tage lang dreimal tgl. 0,75 g. Darauf entstand symmetrisch an den Streckseiten beider Kniee eine erythematöse Eruption, hier und da auch einige kleine Bläschen. Das Antipyrin wurde ausgesetzt; trotzdem verbreitete sich das Erythem weiter, zunächst über die unteren Extremitäten, schliesslich über den ganzen Körper. Auf den Streckseiten war es besonders ausgeprägt. Heftiges Jucken. Die erythematösen Flecken vergrösserten sich 2—3 Tage lang nach der Peripherie zu. Dann begannen sie im Centrum abzublassen; nach 2 weiteren Tagen war alles verschwunden. An den meisten afficierten Hautstellen kleinförmige Abschuppung. — Später bekam Pat. nach zehntägigem Gebrauch von dreimal tgl. 0,45 Antipyrin ein dem oben beschriebenen ganz analoges Exanthem. Nur das Jucken und die Bläschenbildung blieben aus.

Nach der Beschreibung der Autoren zu urteilen, hatte das Exanthem grosse Aehnlichkeit mit dem Erythema exsudativum multiforme.

XV. Brocq (30). Eiförmige Herde bis zu 8 cm in der Längsachse treten bei demselben Kranken konstant an den gleichen Körperstellen auf, verursachen Spannung und Brennen, selten Jucken. Ränder leidlich scharf, Haut infiltriert. Bei einem Pat. entstand das Erythem konstant am r. Handrücken, bei einem zweiten am Handrücken und Hals, bei einem dritten am Handrücken, Vorderarm, Gaumen, Scrotum und an verschiedenen Stellen des Rumpfes; bei einem vierten am Präputium, Scrotum und an den Handgelenken. In allen 4 Fällen blieb eine Pigmentation zurück, die mit den Anfällen immer dunkler und schliesslich fast schwarz wurde. Die Verfärbung verschwindet an den kleineren

Herden innerhalb 3—4 Wochen, zumal wenn Pat. während dieser Zeit kein Antipyrin nimmt. An den grösseren Stellen dauert sie länger an. Fast stets nach dem Verschwinden der Erytheme lamellöse Abschuppung. So oft Antipyrin genommen wird, bricht an den alten Stellen eine frische, erythematös-kongestive Eruption aus.

Wollen wir uns nun von den fixen Antipyrinexanthemen ein zusammenfassendes Bild machen, so müssen wir in den Vordergrund ihr Charakteristikum, die konstante Lokalisation, stellen. Aus den angeführten Fällen ersieht man leicht, dass das Exanthem dort, wo es sich einmal eingenistet hat, mit ausserordentlicher Ausdauer und Starrheit (fixeté) bei jedem Anfall wiederkehrt. Die Herde sind so insidiös, dass sie selbst nach Pausen von mehreren Jahren wieder in Erscheinung treten. Die In- und Extensität der Ausschläge wächst, auch wenn man stets bei denselben Dosen bleibt: neue Herde treten hinzu, welche nun mit gleicher Beharrlichkeit recidivieren. Beharrlichkeit besitzen die Exantheme auch insofern, als die Reihenfolge, in der die Stellen betroffen werden, sich regelmässig wiederholt. Die Lokalisation ist unsymmetrisch, betrifft oft Druckstellen. Vorliebe hat der Ausschlag für die oberen Extremitäten, das Gesicht und die Genitalien; doch erscheint im übrigen die Lokalisation ganz willkürlich. Selten werden die unteren Extremitäten, noch seltener der Rumpf befallen. Die Streckseiten werden gegenüber den Beugeseiten bevorzugt. Am Rumpf zeigt der Rücken häufiger Efflorescenzen als Brust und Bauch. Den Anfang macht der Ausschlag sehr gern an den Händen. Es mag ein Zufall sein, dass es in unserem und vier der referierten Fälle der r. Handrücken war. Ferner bilden sich sehr oft an den Orificien des Körpers die ersten Erscheinungen aus: am Munde (Lippen, Zunge, Gaumen), am Auge (Lider, Coniunctiva), an der Nasenöffnung, am Gehörgang, an der Harnröhrenmündung (Eichel), um den After. Häufig, doch erst in zweiter Linie, werden auch die übrigen Partieen des Gesichts und der Genitalien betroffen, hier Vorhaut und Schaft des Penis, Scrotum und Vulva, dort Wangen, Stirn und Kinn.

Der Form nach sind die fixen wie die diffusen Antipyrinexantheme nicht einheitlich. Am häufigsten treten sie als Erytheme auf. Zuweilen erscheinen zugleich Erytheme und Blasen, der polymorphen Natur der Arzneiexantheme entsprechend. Auch rein bullöse Ausschläge kommen vor. Gelegentlich gehen im Laufe der Anfälle Erytheme oder blosse Oedeme in Blasen über (s. Fall III u. VII—XIII). Offenbar hängt das mit der schon oben erwähnten Eigenschaft der Exantheme zusammen, mit der Zahl der Eruptionen an Intensität zuzunehmen. Die erythematösen Efflorescenzen ähneln manchmal — bei den gewöhnlichen Antipyrinausschlägen tritt das nicht so deutlich hervor — frappant dem Erythema exsudativum multiforme, indem sie im Centrum livide gefärbt sind und einen lebhaft roten Saum haben. Das beste Beispiel dafür bietet unser Fall. Der Urticaria scheinen die fixen Exantheme selten zu entsprechen. Als charakteristisch für die fixen Ausschläge besonders hervorzuheben ist das Zurückbleiben von Pigmentierungen, die mit der Zahl der Eruptionen immer dunkler werden. Sie sind, wie wir noch sehen werden, sehr wichtig für die Diagnose. Die diffusen Antipyrinexantheme hinterlassen nicht so regelmässig Pigmentierungen. Von den Bläschen oder Aphten hinterbleiben nie Narben. Der Heilung geht in vielen Fällen eine Abschuppung vorher, bald kleien-, bald fetzenförmig.

Bei fortlaufendem Gebrauch des Mittels erscheint das Exanthem nicht immer nach der ersten Dosis, häufig erst nach mehreren Tagen. Die Zeit, welche bis zu den ersten Erscheinungen vergeht, ist im allgemeinen bei den fixen Ausschlägen kürzer als bei den diffusen. Jucken und Anschwellungen können fast momentan eintreten. Die Abheilung des Exanthems erfolgt durchschnittlich in 2—4 Tagen. Nicht an allen Stellen geht sie gleich schnell vor sich (s. Fall XI). Wird Antipyrin fortgesetzt verordnet, so treten immer wieder neue Schübe ein; Bollin zählte deren zehn. Sobald das Exanthem erst einmal entstanden ist, erscheint es hartnäckig nach jeder Dosis wieder. Hierin besteht

Aehnlichkeit mit der durch Atropin bedingten Conjunctivitis, die nach jedem Tropfen, der eingeträufelt wird, recidiviert. Nur bei den diffusen Antipyrinausschlägen kann allmählich eine Gewöhnung an das Mittel eintreten, sodass die Nebenwirkungen fortbleiben. Trotz Aussetzens des Medikaments braucht der Ausschlag nicht zu verschwinden, sondern er kann sich sogar weiter ausbreiten (s. Fall XIV).

Allgemeinerscheinungen treten bei den fixen Exanthemen meist gar nicht hervor. Doch ist manchmal das subjektive Befinden ein sehr schlechtes. Schüttelfrost, Gefühl von Mattigkeit, Schwindel und Muskelsteifigkeit, erhebliche Temperatursteigerung sind beobachtet worden. Das Jucken, welches teils vor, teils während der Eruption sich einstellen kann, wird zuweilen unerträglich.

Wenn wir nun zur Aetiologie übergehen, so müssen wir uns zunächst mit der Entstehung der Antipyrinexantheme im allgemeinen beschäftigen. Die Wirkungen und Nebenwirkungen des Antipyrins lassen sich nicht aus seiner chemischen Zusammensetzung allein herleiten, sondern nur aus seinem Zusammenwirken mit der körperlichen Konstitution. Die Einverleibung des Antipyrins bildet nur die causa externa für den Ausschlag. Die Hauptfrage dreht sich um die causa interna s. praedisponens. Der Antipyrinausschlag — wie überhaupt jedes Arzneiexanthem — beruht auf einer Praedisposition. Diese letztere ist entweder angeboren oder erworben. Die kongenitale Disposition eines Individuums, immer durch Nebenwirkungen auf ein Mittel zu reagieren, nennt man Idiosynkrasie gegen letzteres. Vielfach ist der Vorwurf erhoben worden, man wolle mit diesem Begriffe alles decken, was man nicht erklären könne. Das hindert uns jedoch nicht zu betonen, dass die individuelle Empfänglichkeit für Irritamente sehr verschieden ist. Den Grund hat noch niemand gefunden. Die acquirierte Disposition beruht auf Veränderungen der individuellen Reizbarkeit. Sie wird erhöht durch „Sättigung“ des Körpers mit dem Arzneistoff, hauptsächlich aber durch schlechten Ernährungszustand. Daher begünstigen chronische

Krankheiten, unter ihnen namentlich die zur Kachexie führenden, aber auch akutere, besonders der Typhus abdominalis, das Zustandekommen von Exanthemen. Aus der Statistik von Sara Welt (s. o.) geht das deutlich hervor. Nach Draper(31) bakamen von 20 Typhösen 6 ein morbillöses, 1 ein purpuraähnliches Exanthem. Briquet (32) berichtet, der Typhus habe bei einem jungen Mann die Toleranz gegenüber Antipyrin aufgehoben. Während derselbe vordem mehrmals 0,5—1 g ohne Schaden vertragen hatte, reagierte er nach Ueberstehen des Typhus in immer heftigerer Weise (schliesslich nach 0,08 g Analgesie binnen 25 Min.). Giorgeri(33) beschreibt 3 Fälle von morbillösem Exanthem, einen bei Typhus, zwei bei Tuberkulose.

Was nun den Mechanismus der Einwirkung des Antipyrins auf die Haut anlangt, so könnte das Medikament 1. aus dem Blut unmittelbar in die Haut, etwa in die Hautdrüsen übergehen, 2. die Haut auf reflektorischem Wege von Nervencentren aus reizen, 3. die Funktion der vasomotorischen Nerven in loco stören. Die erste Möglichkeit ist von vornherein auszuschliessen; es müssten sonst akneähnliche Exanthemformen vorkommen. Für einen nervösen Einfluss spricht die Thatsache, dass schon nach ganz kleinen Dosen akute Ausschläge auftreten können, ferner, dass Antipyrin, subkutan injiciert, ein Anaestheticum, und zwar kein Kälte - Anaestheticum, ist. Unna(34) unterscheidet 3 Gruppen von Arzneiausschlägen. Das Prototyp der ersten sei das durch Atropin, Amylnitrit, Chloral hervorgerufene Erythem, das Prototyp der zweiten das Chinin-, der dritten das Antipyrinexanthem. Die dritte Gruppe glaube er am ehesten als reine Angioneurose auffassen zu können. Und berücksichtigen wir die Formen der Antipyrinausschläge, so kommen wir zu demselben Schluss wie Lesser(35): „Es sind diejenigen Exanthemformen, welche wir auch sonst als durch Funktionsstörungen der vasomotorischen Nerven hervorgerufen ansehen, und daher ist die Annahme wohl gerechtfertigt, dass es sich bei dieser Gruppe der Arzneiexantheme auch um Reizungen der vasomotorischen Nerven

durch das betreffende Medikament handelt.“ Auch das häufig die Eruption begleitende Hautjucken lässt auf Irritation von Nerven schliessen. Die Form und Intensität der Reaktion wird durch die anatomische Beschaffenheit, durch die physiologische Eigentümlichkeit und eventuell durch pathologische Zustände der Gewebe, sowohl der Haut als der Gefässe und Nerven, bedingt. Dieser Satz führt uns weiterhin zur Aetiologie der fixen Antipyrinexantheme. Zu seiner Illustration möchte ich aber vorher noch einen von Fournier (36) veröffentlichten Fall erwähnen. Eine Dame trug wegen Krampfadern eine sternförmige Bandage. Nach 1,5 g Antipyrin entstand ein scharlachartiges Erythem, welches genau die Form der Bandage annahm. Der Autor hat mehrfach beobachtet, dass Arzneiexantheme Stellen befallen, die einer längeren Einschnürung ausgesetzt waren.

Während einerseits durch das einmalige Ueberstehen einer Krankheit Immunität gegen die sie verursachende Schädlichkeit erworben werden kann, wird andrerseits dadurch zuweilen die Disposition für die Erkrankung gesteigert, und diese wiederholt sich bei Wiederkehr der Noxe. Als Beispiele aus der inneren Medicin mögen Malaria, Pneumonie, Diphtherie, Erysipel gelten. Aehnlich verhält es sich mit den fixen Antipyrinexanthemen. Mit der sich steigernden Disposition hängt ihre zunehmende In- und Extensität zusammen. Das oben über die Aetiologie der Antipyrinexantheme Gesagte hat für die fixen auch Gültigkeit. Nur ist hier die Prädisposition häufiger kongenital als dort. Besonders interessiert uns nun aber die Lokalisation der fixen Ausschläge vom ätiologischen Standpunkt aus.

Ein Gift, das in den Körper aufgenommen ist, kreist überall im Blute. Seine Wirkung äussert sich jedoch nur in bestimmten Abschnitten, Organen oder Bezirken des Körpers. Deswegen nimmt man an, dass für eine Reihe differenter Substanzen Prädilektionsstellen bestehen; letztere werden auch als loci minoris resistentiae bezeichnet. Auf

der Voraussetzung, das gewisse Stoffe nicht auf alle Körperteile gleichmässig wirken, sondern zu einzelnen näheren Beziehungen haben, basiert ja die Anwendung der Heilmittel. Die Prädilektionsstellen des Antipyrinausschlags haben wir schon kennen gelernt, desgleichen die Gesichtspunkte, unter denen wir sie zu betrachten haben. Die Beziehungen der Nerven und Gefässe zur Haut können so mannigfaltige sein, dass uns eine Fülle von Kombinationen offensteht. So interessant deren Verfolgung auch sein mag. es bleiben eben reine Spekulationen. Lewin (37) äusserst sich diesbezüglich: „Wenn wir nur einige der Einzelheiten, die hier in Betracht kommen können, erwägen, wenn wir z. B. an die gewiss vorhandene unendlich grosse Verschiedenheit der Gefässverteilung in den Organismen, an die Mannigfaltigkeit in der Anordnungsweise der Drüsenteile zu einer Drüse, an die Abweichungen, die in der Innervation einzelner Organe, an die Differenzen, die sich in der Masse einzelner Nerven, in der Ausbreitung von Nerven-Geflechten zeigen, an die Verschiedenheiten der gröberen und feineren Zusammensetzung der gleichen Muskeln bei verschiedenen Individuen und an die unendliche Zahl von kaum geahnten chemischen Produkten des Zellstoffwechsels, die individuell und zeitlich wahrscheinlich sehr verschieden sind, erinnern, dann müssen wir eingestehen, dass hier nicht nur ein „Ignoramus," sondern auch ein „Ignorabimus am Platze ist." Es ist uns aufgefallen, wie häufig die Orificien des Körpers von Efflorescenzen befallen werden. An ihnen haben sicher die Gewebe nur ihnen zukommende Eigentümlichkeiten, welche der Entstehung eines Ausschlags Vorschub leisten. Es sind die Uebergangsstellen von Haut zu Schleimhaut. Indem das subkutane Gewebe sich in das submucöse fortsetzt, lockert es sich. Dadurch wird der Seitendruck in den Gefässen herabgesetzt und die Hyperämie und Exsudation begünstigt. Dass auch die Nerven an den Orificien Abweichungen zeigen, belegt die Entdeckung von W. Krause. Derselbe hat an der Coniunctiva bulbi, in der Mundschleimhaut, unter der Zunge, am weichem Gaumen, an den Papillen der Zunge

am Anus, namentlich aber an den Lippen und der Eichel Endkolben an den Nerven gefunden. Lippen und Eichel sind auch Prädilektionsstellen des Herpes: Herpes labialis et genitalis. Daher ist die Schlussfolgerung berechtigt, dass beide Affektionen, da sie den gleichen Boden mit Vorliebe befallen, durch gleiche Eigentümlichkeiten desselben angelockt werden. Den nervösen Ursprung des Herpes bestreitet niemand. Wenn wir ihn auch für das Antipyrinexanthem annahmen, so werden wir darin bestärkt durch folgenden sehr interessanten Fall von Mazzotti (38). Einer 60 jähr. Frau wurden wegen Neuralgia ischiadica an drei auf einander folgenden Tagen je eine Spritze, im Ganzen 1,5 g Antipyrin, in die l. h. Oberschenkelfläche injiciert. Es entstand ein Exanthem aus linsen- bis bohnengrossen, zu Gruppen vereinigten Papeln von lebhaft ziegelroter Farbe, beschränkt auf die h. Seite des l. Oberschenkels. Nach wenigen Tagen, als der Ausschlag scheinbar das Höhestadium überschritten hatte, bildeten sich auf einzelnen Papeln mit intensiv rotem Kolorit kleine, mit leicht getrübter Flüssigkeit gefüllte Bläschen. Aehnliche Bläschen traten gruppenweise an der äusseren Seite des l. Unterschenkels, am l. Fussrücken und an der l. Fusssohle auf. Die Bläschen besassen alle Merkmale des Herpes zoster.

Die sichere Diagnose auf fixes Antipyrinexanthem vermag man naturgemäss erst nach Beobachtung einer Mehrzahl von Anfällen zu stellen. Doch ist sie leicht, sobald man nur weiss, ob es sich überhaupt um einen durch Antipyrin hervorgerufenen Ausschlag handelt. Die Differentialdiagnose zwischen einem morbilliformen bezw. scarlatinösen Ausschlag und Masern bezw. Scharlach kann unter Umständen schwer fallen. Das Vorhandensein von Fieber entscheidet nicht. Denn Antipyrin kann erhebliche Temperatursteigerungen veranlassen. Auch Form nnd Lokalisation des Exanthems geben häufig keinen Anhaltspunkt. Bei Scharlach wird man auf die charakteristischen Affektionen der Zungen- und Rachenschleimhaut zu achten haben. Die bei Masern konstante katarrhalische Entzündung der oberen

Luftwege und der Coniunctiva findet sich auch beim Antipyrinexanthem nicht selten. In allen schwierigeren Fällen entscheidet der Nachweis von Antipyrin im Urin und, wenn dieser nicht gelingt, das Experiment. Wiederholt sich nach Verabreichung von Antipyrin der gleiche Ausschlag, so ist die Aetiologie klar; Masern und Scharlach befallen den Menschen ja nur einmal. Ferner ist manchmal sehr schwer ein Erythema exsudativum multiforme auszuschliessen. Denn Form, Lokalisation und begleitende Symptome geben wenig, meist gar nicht Aufschluss. Von der Urticaria unterscheidet sich die der Form nach ähnliche Art der Antipyrinexantheme durch ihre längere Dauer. Nur die fixen Antipyrinexantheme können mit Syphilis verwechselt werden (cf. den Fall Fournier's). Im ganzen wird das aber sehr selten vorkommen. Auch eine Verwechslung mit Lichen ruber ist nur in Ausnahmefällen möglich, ebenfalls allein bei den fixen Antipyrinexanthemen, nämlich mit Fällen von Lichen ruber, bei denen nur ganz wenige Efflorescenzen vorhanden sind.

Erklärt ein Patient, er habe mehrfach an genau den gleichen Hautstellen einen Ausschlag bekommen, und zeigt er uns Pigmentierungen vor, die von dem Ausschlag zurückgeblieben und bei Wiederholung immer wieder rot geworden und angeschwollen seien, so müssen wir vor allem an die fixen Antipyrinexantheme denken. Bei keiner anderen Hautaffektion ist eine derartige konstante Lokalisation beabachtet worden. Mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit können wir daher die Diagnose: „Fixes Antipyrinexanthem" aufstellen für folgenden Fall, den ich gleich dem obigen der Güte des Herrn Prof. Lesser verdanke:

R . . . ., 26. J.

13. 12. 96. Pat. bemerkte zum ersten Male im Juni 1896 r. in der Unterbauchgegend einen ovalen, etwa markstückgrossen Flecken von dunkelbrauner Farbe, ferner auf der Streckseite der grossen Zehe eines Fusses eine gerötete erhabene Stelle (Erythemfleck). Diese Eruption wiederholte

sich drei- bis viermal an genau denselben Stellen, beim letzten Male jedoch nur an ihrem Rande, sodass sich ein rötlicher Ring um eine braune Mitte bildete. Pat. hat früher kein Antipyrin genommen, wohl aber in der letzten Zeit einige Male. Er weiss nicht, ob die Ausschläge damit in Zusammenhang standen.

Angeblich hat Pat. später noch einmal Antipyrin genommen, worauf die beiden Stellen sich wieder lebhaft röteten. Doch war eine ganz zuverlässige Angabe hierüber nicht zu erhalten.

In den ersten Jahren nach der Entdeckung des Antipyrins erklärten die meisten Autoren die Exantheme für harmlos. So gab Sara Welt im Jahre 1885 an, dass von 13 auf der medicinischen Klinik zu Zürich beobachteten Ausschlägen alle trotz Fortgebrauchs des Medikaments zurückgingen. Allein der Ausschlag kann sich, wenn auch nur sehr selten, trotz Aussetzens des Mittels weiter verbreiten. Das Jucken ist lästig. Wesentliche Störungen des Allgemeinbefindens können auftreten. Phthisiker und Typhöse, die von dem Exanthem befallen werden, bekommen leichter als sonst Decubitus. Guttmann (39), der nach 1 g Antipyrin eine Vergiftung unter dem Bilde der asphyktischen Cholera beobachtet hat, rät, zur Vermeidung von Nebenwirkungen mit 0,5 g zu beginnen und dann zu steigen. Doch leistet sein Vorschlag durchaus keine Gewähr gegen den Eintritt von Intoxikationserscheinungen. Denn Toleranz gegen kleine Dosen schliesst nicht Intoleranz gegen grössere aus. Ohne weiteres ist Antipyrin auszusetzen, sobald es fixe Exantheme hervorruft. Denn wir haben deren charakteristische Eigenschaft kennen gelernt, mit der Zahl der Anfälle an Heftigkeit zuzunehmen. Aber nicht nur für diese Unterart, sondern für alle Antipyrinausschläge möchte ich den Rat Fournier's angewandt wissen, auf das Medikament zu verzichten, schon um den Kranken Unbehagen und Aufregung zu sparen. Verfügt doch die Medizin über

eine grössere Reihe noch anderer guter Fiebermittel, und steht doch, was die Behandlung des Gelenkrheumatismus betrifft, die Salicylsäure dem Antipyrin gleichwertig gegenüber. Nun ist es ja eine Erfahrungsthatsache, dass häufig die Intoleranz gegen ein Medikament durch Wechseln des Präparates oder der Verabreichungsweise überwunden werden kann. Doch scheint dies für das Antipyrin keine Gültigkeit zu haben.

Trotz seiner Nebenwirkungen ist das Antipyrin nicht in Miskredit gekommen. Es sind andere Gründe, weswegen man mit der Zeit die Anwendung des Medikaments beschränkt hat. Hier und da hat man die Behauptung aufgestellt, das Fieber sei ein heilender Process, es dürfe nicht bekämpft werden. Bei Typhus giebt man heutzutage nur ungern Antipyrin. Gegen Gelenkrheumatismus verordnet v. Leyden nur 0,5 g tgl., und zwar nur 3 Tage lang. Jedenfalls wird in den Händen des Arztes das Antipyrin ein wertvolles Heilmittel bleiben. Dem Laien dagegen dürfte der eigenmächtige Gebrauch desselben, angesichts der Möglichkeit von Nebenerscheinungen und angesichts des Antipyrinismus, nicht erlaubt sein. Man sollte daher das Atipyrin aus der Reihe derjenigen Präparate streichen, die ohne ärztliche Verordnung von Apothekern im Handverkauf abgegeben werden dürfen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. E. Lesser für die gütige Ueberlassung der Fälle und die liebenswürdige Durchsicht der Arbeit, sowie Herrn Dr. Buschke für seine freundliche weitgehende Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Alexander, Ueber das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten. Nach einem am 23. Mai 1884 in der med. Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur zu Breslau gehaltenen Vortrage. Breslauer ärztl. Zeitschr. No. 11, p. 129.

Zweiter Bericht über die Wirkungen und Nebenwirkungen des Antipyrins. Ibid. No. 14, p. 169.

2. Ernst, Antipyrinexanthem. Centralbl. für klin. Medicin 1884 No. 33, p. 521.

3. Sara Welt, Klinische Beobachtungen über die antifebrile Wirkung des Atipyrin und Thalin, nebst Bemerkungen über individuelle Antipyrese. Deutsches Archiv für klin. Medizin 1885, Band 35, p. 81.

4. Brasch, Zum Kapitel der Antipyrinexantheme. Ther. Monatsh. 1894, p. 565.

5. Möller, Zur Kenntnis der Antipyrin-Exantheme. Ibidem.

6. Young, Poisoning with antipyrine. New York Medical Record 1890, 37, p. 409.

7. Hahn, Ein Fall von Antipyrinexanthem. Centralbl. f. klin. Med. 1889, No. 49, p. 849.

8. Spitz, Ein eigentümlicher Fall von Dermatitis hervorgerufen durch Antipyrinbehandlung. Ther. Monatsh. 1887, p. 347.

9. Scheel, Ein Fall von Antipyrin-Vergiftung. Sitzung des Rostocker Aerztevereins vom 12. Sept. 1896. Ther. Monatsh. 1897, p. 161.

10. Salinger, A case of antipyrine poisoning, with the formation of membranes in the mouth and symptoms of laryngismus stridulus. Americ. Journ. of medic. Scienc. 1890, May, p. 489.

11. Martino, Orticaria per antipirina, Boll. dei cult. d. sc. med. di Siena 1887, p. 114.

12. Petrini, Eruption pemphigoide autipyrinique. Annales de derm. et de syphiligr. 1892, p. 170.

13. Lutz, Brief von Dr. Adolf — Honolulu, Nov. 1891. Monatsh. f. prakt. Derm. 1892, I. p. 307.

14. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1. Teil, 9. Aufl. p. 152.

15. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, 2. Aufl. p. 37.

16. Garcia Diaz, Revista de medicin y cirurg. practic., 7. Aug. 1892. Nach der Deutsch. med. Ztg. 1893, No. 13.

17. Benzler, Ueber Arzneiexantheme, besonders nach Antipyrin. Militärärztl. Zeitschrift H. 6., p. 241.

18. Bollin, Description d'une assez bizarre éruption antipyrinique. Lyon. méd. 1895, No. 46, p. 388.

19. Dubreuilh, Erythème fixe causé par l'antipyrine. Archives clin. de Bordeaux Aug. 1895.

20. Du Castel, Erythème produite par l'antipyrine. Annal. de derm. et de syph. 1894, No. 3. p. 312.

21. Freudenberg, Oedematöse Schwellung des Präputium als Nebenwirkung des Antipyrins. Centralbl. f. klin. Med. 1893, No. 5, p. 97.

22. Coulon et Verny, Eruption antipyrinique. Bulletin médicale du Nord 1896, 8. Mai. Nach dem Journ. des mal. cut. et syph. 1896, p. 310.

23. Steinhardt, Idiosynkrasie gegen Antipyrin. Ther. Monatsh. 1896, p. 629.

24. Möller, Zur Kenntnis der Antipyrinexantheme. Ther. Monatsh. 1892, p. 580 und 1894, p. 565.

25. Brasch, Zum Kapitel der Antipyrinexantheme. Ther. Monatsh. 1894, p. 565 und 622.

26. Short, A case of antipyrine poisoning. Brit. med. Journ. 1892, June 11, p. 1253.

27. Veiel, Ein seltener Fall von Blasenausschlag infolge von Antipyrin, Vortrag in der 63. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Bremen, 1890.

28. Hahn, Mitteilung in obiger Versammlung.

29. Blomfield and Oxon, Two Cases of Antipyrin. Rash. Practitioner 1886, p. 261.

30. Brocq, Eruption, erythémato-pigmentée fixe due à l'antipyrine. Annal. de derm. et de syph. 1894, No. 3, p. 308.

31. Draper, Antipyrin and its effects. Boston med. and surg. Journ., 1885, p. 395.

32. Briquet, A propos d'un cas exceptionnel d'intolérance pour l'antipyrine. Journ. de méd. et de chir. 1896, December 25.

33. Giorgeri, Sull'eruzione cutanea dell' uso dell'antipirina. Gazz. med. Ital. 1885, p. 273.

34. Unna, Vorlesungen über allgemeine Pathologie der Haut 1888/89. Monatsh. für prakt. Derm. 1889, p. 7.

35. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 9. Aufl., 1. Teil, p. 152.

36. Fournier, Notes pour servir à l'étude des éruptions déterminées par l'antipyrine. Journ. des mal. cut. et. syph. 1892, p. 488.

37. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, 1893, p. 8.

38. Mazzotti, Exantema antipirinico per iniezioni sottocutanee d'antipirina ed eruzione di herpes zoster sopra di esso. Gior. ital. d. mal. ven. Milano 1888, p. 210.

39. Guttmann, Ueber einen Fall von Antipyrinvergiftung. Ther. Monatsh. 1892, p. 560.

Thesen.

I.

Sobald das Antipyrin fixe Exantheme hervorruft, ist es auszusetzen.

II.

Den Apothekern sollte es nicht erlaubt sein, Antipyrin ohne ärztliche Verordnung abzugeben.

III.

Bei dorsoposteriorer Querlage ist am besten die Wendung auf beide Füsse vorzunehmen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Friedrich Carl Kurtz, Sohn des Kaufmanns Paul Kurtz zu Bromberg, evangelisch-lutherisch, wurde am 15. VII. 1875 zu Berlin geboren. Seine humanistische Vorbildung erhielt er auf dem Gymnasium zu Inowrazlaw, dem Realgymnasium und dem Gymnasium zu Bromberg; das letztere verliess er Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife. Während des Sommersemesters 1894 studierte er auf der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin Medicin. Am 18. X. 1894 wurde er als Studierender der Kaiser Wilhelms-Akademie aufgenommen. Seiner Dienstpflicht mit der Waffe genügte er vom 1. IV. bis 1. X. 1895 beim Garde-Füsilier-Regiment zu Berlin. Am 1. August 1896 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 28. Juni 1898 das Tentamen medicum und am 5. Juli 1898 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Kliniken, Vorlesungen und Kurse folgender Herren:

v. Bergmann, Blasius, Du Bois-Reymond(†), Engler, Ewald, Fischer, B. Fränkel, Frey, Gerhardt, Goldscheider, Grawitz, Gurlt, Gusserow, Hertwig, Hildebrandt, Israel, Jolly, Jürgens, König, Köppen, Lesser, v. Leyden, Lexer, Liebreich, Mendel, Olshausen, Rubner, Salkowski, F. E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Sonnenburg, Strassmann, Stumpf, Thierfelder, Tilmann, v. Treitschke(†), H. Virchow, R. Virchow, Waldeyer, Warburg.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigsten Dank aus.